

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

ZYMLAKTAR 500 mg, film tablete
klaritromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ZYMLAKTAR 500 mg, film tablete
1 film tableta sadrži:
klaritromicin 500 mg.

Za pomoćne materije, vidjeti 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.
Duguljaste, bikonveksne film tablete, svijetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klaritromicin je indikovano u terapiji infekcija izazvanih osjetljivim mikroorganizmima, i to:

1. Infekcija donjeg respiratornog trakta (npr: bronhitis, pneumonia) (vidjeti dio 4.4 i 5.1 za ispitivanje osjetljivosti).
2. Infekcija gornjeg respiratornog trakta (npr: faringitis, sinuzitis).
3. Infekcija kože i mekih tkiva (npr.: folikulitis, celulitis, erizipelas) (vidjeti dio 4.4 i 5.1 za ispitivanje osjetljivosti).
4. Diseminovane ili lokalizovane mikobakterijske infekcije koje su izazvane *Mycobacterium avium* ili *Mycobacterium intracellulare*, kao i lokalizovane infekcije izazvane *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ili *Mycobacterium kansasii*.
5. Klaritromicin je indikovano u prevenciji diseminovanog oblika infekcije izazvane *Mycobacterium avium kompleksom* (MAC), kod pacijenata sa HIV infekcijom kod kojih broj CD4 limfocita nije veći ili je jednak 100/mm³.
6. Klaritromicin se, u kombinaciji sa sredstvima koji dovode do supresije lučenja kiseline u želudcu, koristi u eradikaciji *H. pylori*, kod pacijenata sa ulkusom duodenuma (vidjeti dio Dodatne informacije).

Klaritromicin tablete su indikovane kod odraslih i djece starije od 12 godina.

Treba obratiti pažnju na uputstva o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih sredstava.

Kao i kod drugih antibiotika, preporučuje se da se prije propisivanja ZYMLAKTAR tableta pročitaju uputstva o prevalenci lokalne rezistencije i relevantnoj medicinskoj praksi u vezi sa propisivanjem antibiotika.

Dodatne informacije: *H. pylori* je umnogome povezan sa bolešću peptičkog ulkusa. Devedeset do 100% pacijenata sa čireom dvanaestopalačnog crijeva inficirano je ovim uzročnikom. Pokazano je da je eradikacija *H. pylori* značajno smanjila stopu rekurencije čira dvanaestopalačnog crijeva, čime se smanjuje potreba za antisekretornom terapijom održavanja.

U dobro kontrolisanoj dvostruko slepoj studiji, pacijenti sa *H. pylori* infekcijom i čireom dvanaestopalačnog

crijeva dobijali su klaritromicin 500 mg tri puta dnevno tokom 14 dana i omeprazol 40 mg dnevno tokom 28 dana.

Klaritromicin se koristi u drugim režimima liječenja za eradikaciju *H. pylori*. Ovi režimi uključuju klaritromicin plus tinidazol i omeprazol; i klaritromicin plus tetraciklin, bizmut subsalicilat i ranitidin.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli: Uobičajena preporučena doza klaritromicina za odrasle je 250 mg, dva puta dnevno. Kod težih oblika infekcije ova doza se može povećati do 500 mg, dva puta na dan. Uobičajeno trajanje terapije je 6-14 dana.

Djeca mlađa od 12 godina: Upotreba klaritromicin tableta nije proučavana kod djece do 12 godina. Kliničke studije kod djece starosti od 6 mjeseci do 12 godina su bile sprovedene sa klaritromicin suspenzijom za djecu. Zato se preporučuje da se kod djece mlađe od 12 godina koristi klaritromicin suspenzija za djecu (granule za oralnu suspenziju).

Djeca starija od 12 godina: Kao kod odraslih.

Kod pacijenata sa teškim stepenom oštećenja bubrežne funkcije, kod kojih je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, preporučena doza je dva puta manja od uobičajene i iznosi 250 mg jednom dnevno odnosno, 250 mg dva puta dnevno kod težih oblika infekcije. Trajanja terapije kod ovakvih pacijenata je ograničeno na 14 dana.

Doziranje kod pacijenata sa mikobakterijskim infekcijama: Preporučena početna doza za odrasle sa mikobakterijskim infekcijama je 500 mg, dva puta na dan. Terapiju diseminovanog oblika infekcije, izazvane sa *Mycobacterium avium* kompleksom (MAC), kod pacijenata oboljelih od AIDS-a, treba nastaviti sve dok se ne postignu pozitivni klinički i mikrobiološki efekti. Klaritromicin treba koristiti u kombinaciji sa drugim antibioticima.

Kod ostalih netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija, terapija se može nastaviti ukoliko ljekar procjeni da je to neophodno.

Profilaksa MAC infekcija: Preporučena doza klaritromicina za odrasle je 500 mg, dva puta na dan.

Eradikacija H. pylori:

Kombinacija tri lijeka (7 dana):

Klaritromicin (500 mg) dva puta na dan u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe (u odgovarajućoj dnevnoj dozi)* i amoksicilinom 1000 mg dva puta na dan, u trajanju od 7 dana.

Kombinacija tri lijeka (7 dana):

Klaritromicin (500 mg) dva puta na dan u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe (u odgovarajućoj dnevnoj dozi)* i metronidazolom 400 mg dva puta na dan, u trajanju od 7 dana.

Kombinacija tri lijeka (7-10 dana):

Klaritromicin (500 mg) dva puta na dan u kombinaciji sa omeprazolom 20 mg jednom dnevno i amoksicilinom 1000 mg dva puta na dan, tokom 7 do 10 dana.

4.3. Kontraindikacije

Klaritromicin je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na makrolidne antibiotike ili bilo koju od pomoćnih supstanci (vidjeti dio 6.1).

Istovremena upotreba klaritromicina i bilo kojeg od sljedećih lijekova je kontraindikovana: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid ili terfenadin budući da može da dovede do produžavanja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i „torsades de pointes“ (vidjeti dio 4.5).

Istovremena upotreba sa tikagrelorom, ivabradinom ili ranolazinom je kontraindikovana.

Istovremena upotreba klaritromicina i ergot alkaloida (npr: ergotamina ili dihidroergotamina) je kontraindikovana, jer može dovesti do ispoljavanja toksičnosti ergotamina (vidjeti dio 4.5).

Istovremena upotreba klaritromicina i lomitapida je kontraindikovana (vidjeti dio 4.5).

Klaritromicin ne treba primjenjivati kod pacijenata sa produženim QT intervalom u anamnezi (kongenitalnim ili potvrđenim produženjem QT intervala) ili ventrikularnim aritmijama u anamnezi, uključujući „torsades de pointes“ (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Klaritromicin ne treba koristiti paralelno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima), koji se intenzivno metabolišu sa CYP3A4 (lovastatin ili simvastatin), zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.4).

Primjena klaritromicina kod pacijenata koji uzimaju kolhicin (vidjeti dio 4.4 i 4.5) je kontraindikovana kao i kod primjene drugih jakih inhibitora sistema CYP3A4.

Istovremena upotreba klaritromicina i midazolama koji se primjenjuje oralno je kontraindikovana (vidjeti dio 4.5).

Klaritromicin ne treba davati pacijentima koji imaju disbalans elektrolita (hipokalijemija ili hipomagnezijemija zbog rizika od produženja QT intervala).

Klaritromicin ne treba koristiti kod pacijenata koji pate od teškog poremećaja funkcije jetre u kombinaciji sa poremećajem funkcije bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Ljekari ne treba da propisuju klaritromicin trudnim ženama bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika, posebno tokom prva tri mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Klaritromicin se u najvećoj mjeri izlučuje putem jetre. Posebna pažnja se mora posvetiti pri davanju antibiotika pacijentima sa oštećenom funkcijom jetre. Pažnju treba obratiti tokom primjene lijeka klaritromicin kod pacijenata sa umjerenim i ozbiljnim poremećajem funkcije bubrega.

Poremećaj funkcije jetre, uključujući povećane enzime jetre i hepatocelularni i/ili holestatski hepatitis, sa ili bez žutice, prijavljeni su kod primjene klaritromicina. Ovaj poremećaj funkcije jetre može biti ozbiljan i obično je reverzibilan. Prijavljeni su slučajevi fatalnog otkazivanja funkcije jetre koji se obično povezuju sa ozbiljnim postojećim bolestima i/ili istovremenom primjenom drugih lijekova. Savjetuje se pacijentima da prekinu terapiju klaritromicinom ako se jave simptomi poremećaja funkcije jetre, kao što je anoreksija, žutica, izlučivanje tamnog urina, pruritis ili meki stomak.

Prijavljeni su slučajevi fatalnog otkazivanja funkcije jetre (vidjeti dio 4.8). Neki pacijenti mogu imati postojeće poremećaje funkcije jetre ili mogu uzimati druge lijekove koji imaju hepatotoksično dejstvo. Savjetuje se pacijentima da prekinu terapiju i da odmah kontaktiraju svoga ljekara ako se jave simptomi poremećaja funkcije jetre, kao što je anoreksija, žutica, izlučivanje tamnog urina, pruritis ili meki stomak.

Slučajevi pseudomembranoznog kolitisa su bili prijavljeni kod primjene skoro svih antibiotika, uključujući i makrolide i mogu biti u opsegu od blagih slučajeva do slučajeva koji ugrožavaju život. Dijareja povezana sa *Clostridioides difficile* (CDAD) je bila prijavljena kod primjene skoro svih antibiotika uključujući klaritromicin, i može da bude u opsegu od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Terapija antibioticima utiče na normalnu bakterijsku floru debelog crijeva, što može da dovede do naglog rasta *C. difficile*. CDAD se mora razmotriti kod svih pacijenata kod kojih je prisutna dijareja nakon upotrebe antibiotika. Potrebna je detaljna anamneza pacijenta jer je prijavljeno da se dijareja izazvana *C. difficile* javljala i dva mjeseca nakon završetka terapije antibioticima. Iz navedenog razloga treba razmotriti prekidanje antibiotske terapije klaritromicinom bez obzira

na indikaciju. Mikrobiološko ispitivanja treba izvršiti i potrebno je započeti adekvatnu terapiju. Lijekove koji inhibiraju peristaltiku ne treba koristiti.

Kolhicin

Postoje postmarketinški izveštaji trovanja kolhicinom kada je primjenjen istovremeno sa klaritromicinom i to posebno kod starijih pacijenata, od koji se neki odnose na pacijente sa renalnom insuficijencijom. Kod nekih od tih pacijenata prijavljeni su smrtni slučajevi (vidjeti odjeljak 4.5). Paralelna upotreba kolhicina i klaritromicina je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Posebna pažnja se savjetuje kod paralelne upotrebe klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam, i intravenozni ili oromukozni midazolam (vidjeti dio 4.5).

Kardiovaskularni događaji

Produženje QT intervala, koje utiče na srčanu repolarizaciju tako da dovodi do rizika od razvoja srčane aritmije i torsades de pointes, zabilježeno je pri liječenju drugim makrolidima uključujući i klaritromicin (vidjeti dio 4.8). Zbog povećanog rizika od produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija (uključujući torsades de pointes), upotreba klaritromicina je kontraindikovana kod: pacijenata koji uzimaju astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid ili terfenadin; pacijenata koji imaju disbalans elektrolita kao što su hipokalijemija ili hipomagnezijemija; pacijenata koji u anamnezi imaju produženje QT intervala ili ventrikularnu srčanu aritmiju (vidjeti dio 4.3).

Stoga, klaritromicin treba primjenjivati sa oprezom kod sljedećih pacijenata:

- Pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajem provodljivosti ili klinički relevantnom bradikardijom.
- Pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji su povezani sa produženjem QT intervala (vidjeti dio 4.5).

Epidemiološke studije koje su istraživale rizik od neželjenih kardiovaskularnih ishoda sa makrolidima pokazale su varijabilne rezultate. Neke opservacione studije su identifikovale rijetki kratkotrajni rizik od aritmije, infarkta miokarda i kardiovaskularnog mortaliteta povezanog sa makrolidima, uključujući klaritromicin. Razmatranje ovih zaključaka trebalo bi da bude uravnoteženo sa pogodnostima liječenja prilikom propisivanja klaritromicina.

Pneumonija: U svjetlu rastuće rezistencije na *Streptococcus pneumoniae* na makrolide, važno je da se primjeni ispitivanje na osjetljivost kada se propisuje klaritromicin za vanbolničku pneumoniju. Kod bolnički dobijenih pneumonija, klaritromicin treba koristiti sa drugim odgovarajućim antibioticima.

Blage do umjerene infekcije kože i mekog tkiva: Ove infekcije su često izazvane *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, koji mogu biti rezistentni na makrolide. Zato je važno da se sprovede ispitivanje na osjetljivost antibiotika. U slučaju gdje *beta*-laktamski antibiotici ne mogu da se koriste (na primjer alergija), drugi antibiotici, kao što je klindamicin, mogu biti lijekovi prvog izbora. Trenutno se smatra da jedino makrolidi mogu imati dejstvo kod nekih infekcija kože i mekih tkiva, kao što su infekcije koje su izazvane bakterijom *Corynebacterium minutissimum*, akne vulgaris i erizepel, i u situacijama kada preparati penicilina ne mogu da se koriste.

U slučaju nastanka ozbiljnih akutnih reakcija preosjetljivosti, kao što je anafilaksa, teških kožnih nuspojava (SCAR, engl. *severe cutaneous adverse reactions*) (npr. akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stiven-Jonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i osip uzrokovan lijekovima s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), terapiju lijekom klaritromicin treba odmah prekinuti i odmah započeti odgovarajuću terapiju.

Klaritromicin treba koristiti sa oprezom kada ukoliko se primjenjuje paralelno sa lijekovima koji indukuju enzime citohrom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini): Paralelna upotreba klaritromicina sa lovastatinom ili simvastatinom je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Posebnu pažnju treba obratiti prilikom propisivanja klaritromicina sa drugim statinima. Izvještaji o pojavi rabdomiolize su bili prijavljeni kod pacijenata koji su paralelno primali klaritromicin sa statinima. Pacijente treba pratiti zbog znakova i simptoma miopatije. U situacijama kada se paralelna upotreba klaritromicina sa statinima ne može izbjeći, preporučuje se propisivanje najmanje doza statina. Može se razmotriti upotreba statina čiji metabolizam ne zavisi od CYP3A (npr.: fluvastatin) (vidjeti dio 4.5).

Oralni hipoglikemici/Insulin: Paralelna upotreba klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što je sulfonilureja) i/ili insulina može da rezultuje značajnom hipoglikemijom. Pažljivo praćenje nivoa glukoze se preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Oralni antikoagulansi: Postoji rizik od teških krvarenja i značajnog povećanja INR-a (International Normalized Ratio) i protrombinskog vremena kada se klaritromicin paralelno primjenjuje sa lijekom varfarin (vidjeti dio 4.5). INR i protrombinsko vrijeme se moraju često kontrolisati sve dok pacijenti primaju klaritromicin i antikoagulanse istovremeno.

Potrebno je oprez kada se klaritromicin primjenjuje istovremeno sa direktnim antikoagulantnim lijekovima kao što su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban i edoksaban, naročito kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Upotreba antimikrobne terapije, kao što je klaritromicin, za terapiju infekcija *H. Pylori* može da dovede do razvoja mikroorganizama koji su neosjetljivi na lijek.

Dugotrajna upotreba, kao i kod ostalih antibiotika, može da rezultuje kolonizacijom povećanog broja neosjetljivih bakterija i gljivica. U slučaju nastanka superinfekcija, treba primijeniti odgovarajuću terapiju.

Potrebno je obratiti pažnju na mogućnost ukrštene rezistencije između klaritromicina i drugih makrolida, kao i linkomicina i klindamicina.

Ovaj lijek sadrži zanemarljive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Primjena sljedećih lijekova je izričito kontraindikovana zbog mogućih teških neželjenih dejstava usljed interakcija:

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoziid, i terfenadin:

Povećani nivoi cisaprida prijavljeni su kod pacijenata koji su primali cisaprid i klaritromicin istovremeno. To može dovesti do produženja QT intervala i srčanih aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes. Slična dejstva su uočena kod pacijenata koji istovremeno koriste klaritromicin i pimoziid (vidjeti dio 4.3).

Opisana je promjena metabolizma terfenadina pri istovremenoj primjeni sa makrolidima usljed povećanog nivoa terfenadina koji ponekad mogu dovesti do srčanih aritmija, kao što su produženje QT intervala, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija i torsades de pointes (vidjeti odjeljak 4.3). U jednoj studiji na 14 zdravih dobrovoljaca, istovremena primjena klaritromicina i terfenadina dovela je do dvostrukog ili trostrukog povećanja serumskog nivoa kiselog metabolita terfenadina i produženja QT intervala koji nije doveo do klinički primijećenog efekta. Slični efekti primijećeni su pri istovremenoj primjeni astemizola i makrolida.

Ergotamin/dihidroergotamin

U postmarketinškim izvještajima, istovremena primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina dovedena je u vezu sa akutnom toksičnošću ergotamina koju karakteriše vazospazam, ishemija ekstremiteta i drugih tkiva uključujući centralni nervni sistem. Istovremena primjena klaritromicina i ovih lijekova je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Oralni midazolam

Kada je midazolam primjenjivan zajedno sa tabletama klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), vrijednost PIK za midazolam bila je povećana 7 puta nakon oralne primjene. Istovremena primjena oralnog midazolama i klaritromicina je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Istovremena upotreba klaritromicina sa lovastatinom ili simvastatinom je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3). Ovi statini se ekstenzivno metabolišu putem CYP3A4 enzima, i istovremena upotreba sa klaritromicinom dovodi do porasta koncentracije statina u plazmi, što povećava rizik od nastanka miopatije, uključujući i rhabdomiolizu. Prijavljivani su slučajevi rhabdomiolize kod pacijenata koji su istovremeno primjenjivali klaritromicin i ove statina. Ukoliko je primjena klaritromicina neophodna, terapija lovastatinom ili simvastatinom se mora obustaviti tokom liječenja klaritromicinom.

Oprez je potreban kada se klaritromicin propisuje sa statinima. U situacijama kada se istovremena primjena klaritromicina i statina ne može izbjeći, preporučuje se primjena najnižih doza statina. Potrebno je razmotriti upotrebu statina čiji metabolizam ne zavisi od CYP3A enzima (npr. fluvastatin). Pacijenti treba da budu pod stalnim nadzorom zbog eventualne pojave znakova i simptoma miopatije.

Efekat drugih lijekova na klaritromicin

Lijekovi koji indukuju CYP3A (na primjer rifampicin, fenitoin, karbamzepin, fenobarbital, kantarion) mogu da indukuju metabolizam klaritromicina. Ovo može dovesti do supertapijskih koncentracija klaritromicina, što dovodi do smanjene efikasnosti. Pored toga, može biti potrebno da se prate plazma koncentracije CYP3A induktora, koji se mogu povećati usljed inhibicije CYP3A klaritromicinom (vidjeti takođe informacije za primjenjeni CYP3A4 induktor). Istovremena upotreba rifabutina i klaritromicina dovodi do povećanja koncentracije rifabutina i smanjenja koncentracije klaritromicina u serumu zajedno sa povećanim rizikom od uveitisa.

Za sljedeće lijekove je poznato ili se sumnja da utiču na koncentracije klaritromicina u cirkulaciji; može biti potrebno podešavanje doze klaritromicina ili uvođenje alternativne terapije.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

Jaki induktori citohroma P450 kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin mogu da ubrzaju metabolizam klaritromicina i da smanje koncentracije klaritromicina u plazmi, dok dolazi do povećavanja koncentracije 14-OH-klaritromicina, metabolita koji je takođe mikrobiološki aktivan. Budući da je mikrobiološka aktivnost klaritromicina i 14-OH-klaritromicina različita kod različitih bakterija, željeno terapijsko dejstvo može da bude oslabljeno tokom istovremene primjene klaritromicina i induktora enzima.

Etravirin

Etravirin smanjuje bioraspoloživost klaritromicina; međutim koncentracija aktivnog metabolita, 14-OH-klaritromicina se povećava. Budući da 14-OH-klaritromicin ima sniženu aktivnost protiv *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), ukupna aktivnost protiv ovog patogena može da bude izmjenjena; stoga treba razmotriti alternativne lijekove u liječenju MAC.

Flukonazol

Istovremena primjena flukonazola 200 mg na dan i klaritromicina 500 mg dva puta na dan kod 21 zdravog dobrovoljca dovela je do povećanja srednje vrijednosti minimalne ravnotežne koncentracije (C_{min}) za 33% i površine ispod krive (PIK) za 18%. Na koncentracije aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina u stanju ravnoteže nije značajnije uticala istovremena primjena flukonazola. Prilagođavanje doze klaritromicina nije neophodno.

Ritonavir

Farmakokinetička studija je pokazala da je istovremena upotreba 200 mg ritonavira na svakih 8 sati i 500 mg klaritromicina na svakih 12 sati dovela do značajne inhibicije metabolizma klaritromicina. Maksimalna koncentracija klaritromicina je povećana za 31%, minimalna koncentracija je povećana za 182%, a PIK se povećao za 77% pri istovremenoj upotrebi ritonavira. Zabilježena je suštinski kompletna inhibicija formiranja 14-OH-klaritromicina. Obzirom na široki terapijski opseg klaritromicina, smanjenje doze neće biti neophodno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, treba

razmotriti sljedeća prilagođavanja doza: Kod pacijenata sa klirensom kreatinina 30 do 60 mL/min dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min dozu klaritromicina treba smanjiti za 75%. Doze klaritromicina veće od 1000 mg/dan ne treba davati istovremeno sa ritonavirovom.

Slično podešavanje doze treba razmotriti kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač sa drugim inhibitorima HIV proteaze uključujući atazanavir i sakvinavir (vidjeti odjeljak dole, Interakcije lijekova u oba smjera).

Efekat klaritromicina na druge lijekove

Interakcije zasnovane na CYP3A4

Istovremena upotreba klaritromicina, za koga se zna da inhibira CYP3A, i lijekova čiji se metabolizam primarno odvija preko CYP3A može da bude povezana sa povećanjem koncentracije lijeka i to može da dovede do produženja terapijskog efekta i do ispoljavanja neželjenih dejstava istovremeno primjenjenog lijeka.

Upotreba klaritromicina je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju lijekove supstrate CYP3A, kao što su astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid i terfenadin zbog povećanog rizika od produženja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Istovremena upotreba klaritromicina je takođe kontraindikovana sa ergot alkaloidima, oralnim midazolomom, inhibitorima HMG CoA reduktaze koji se uglavnom metabolišu preko CYP3A4 (npr. lovastatin i simvastatin), kolhicinom, tikagrelomom, ivabradinom i ranolazinom (vidjeti dio 4.3).

Istovremena upotreba klaritromicina sa lomitapidom je kontraindikovana zbog mogućeg rizika od značajnog povećanja koncentracije transaminaza.

Oprez je potreban kada se klaritromicin koristi istovremeno sa drugim lijekovima za koje se zna da su supstrati CYP3A enzima, pogotovo ako taj lijek ima usku terapijsku širinu (npr. karbamazepin) i/ili se lijek obimno metaboliše uz pomoć ovog enzima. Prilagođavanje doze se može razmotriti, i kada je to moguće, serumske koncentracije lijeka koji se primarno metaboliše preko CYP3A enzima bi trebalo da se pažljivo prate kod pacijenata koji istovremeno primaju i klaritromicin. Lijekovi ili grupe lijekova za koje se zna ili se sumnja da se metabolišu preko istog CYP3A izoenzima (ova lista nije obimna) uključuju: alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, diizopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (intravenski), omeprazol, oralne antikoagulanse (npr. varfarin, rivaroksavan, apiksaban), atipične antipsihotike (npr. kvetiapin), hinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam i vinblastin.

Lijekovi koji intereaguju putem sličnih mehanizama na ostalim izoenzimima unutar sistema citohroma P450 uključuju fenitoin, teofilin i valproat.

Antiaritmici

Bilo je postmarketinških izvještaja o nastanku torsades de pointes tokom istovremene upotrebe klaritromicina i hinidina ili dizopiramida. Elektrokardiogramе treba pratiti radi pojave produženja QTc tokom istovremene primjene klaritromicina sa ovim lijekovima. Serumske koncentracije hinidina i dizopiramida treba pratiti tokom terapije klaritromicinom.

U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi hipoglikemije tokom istovremene primjene klaritromicina i dizopiramida. Stoga je potrebno praćenje koncentracije glukoze u krvi, tokom istovremene primjene klaritromicina i dizopiramida.

Oralni hipoglikemici/Insulin

Ukoliko se određeni hipoglikemici, kao što su nateglinid i repaglinid upotrebljavaju istovremeno sa klaritromicinom, može doći do hipoglikemije zbog inhibicije CYP3A enzima od strane klaritromicina. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (DOACs)

Dabigatran i edoksaban su, kao direktno djelujući oralni antikoagulans, je supstrat za efluksni transporter, P-glikoprotein. Rivaroksaban i apiksaban se metabolišu preko CYP3A4 enzima i takođe su supstrati za P-gp. Potrebno je obratiti pažnju kada se klaritromicin istovremeno primjenjuje sa ovim lijekovima, pogotovo kod pacijenata koji imaju visok rizik od krvarenja.

Omeprazol

Klaritromicin (500 mg na svakih 8 sati) je primjenjivan u kombinaciji sa omeprazolom (40 mg dnevno) kod zdravih odraslih ispitanika. Ravnotežna koncentracija omeprazola u plazmi je povećana (C_{max} , PIK_{0-24} i poluvrijeme eliminacije su povećani za redom, 30%, 89% i 34%), tokom istovremene primjene klaritromicina. Srednja vrijednost pH vrijednosti tokom 24 sata je bila 5,2 kada je omeprazol primjenjivan sam i 5,7 kada je omeprazol primjenjivan sa klaritromicinom.

Sildenafil, tadalafil i vardenafil

Svaki od ovih inhibitora fosfodiesteraze se, barem dijelom, metaboliše putem CYP3A, i CYP3A može biti inhibiran pri istovremenoj upotrebi klaritromicina. Istovremena upotreba klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom može da dovede do povećane izloženosti inhibitorima fosfodiesteraze. Redukcija doze sildenafil, tadalafila i vardenafila se može razmotriti kada se navedeni lijekovi primjenjuju istovremeno sa klaritromicinom.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničkih studija ukazuju da postoji blagi, ali statistički značajan ($p \leq 0,05$) porast koncentracije teofilina i karbamazepina u krvotoku kada se istovremeno koriste sa klaritromicinom. Možda će biti potrebno da se razmotri smanjenje doze.

Tolterodin

Primarni put metabolizma tolterodina se odvija preko 2D6 izoforma citohroma P450 (CYP2D6). Međutim, kod podgrupe populacije kojoj nedostaje CYP2D6, utvrđeno je da se metabolizam odvija putem CYP3A. Kod ove podgrupe populacije, inhibicija CYP3A dovodi do značajno većih serumskih koncentracija tolterodina. Smanjenje doze tolterodina može biti neophodno u prisustvu inhibitora CYP3A, kao što je klaritromicin kod populacije koji su slabi metabolizeri CYP2D6.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se istovremeno primjenjuje midazolam sa klaritromicin tabletama (500 mg dva puta dnevno), PIK midazolama se povećava za 2,7 puta nakon intravenske primjene midazolama. Ako se istovremeno primjenjuju midazolam intravenski i klaritromicin, pacijenta treba pažljivo pratiti kako bi se omogućilo prilagođavanje doze. Studija interakcije između lijekova (drug-drug interaction study) midazolama koji se primjenjuje oromukozalno i klaritromicina nije sprovedena. Međutim, midazolam primjenjen oromukozalnim putem koji bi mogao da zaobiđe presistemsku eliminaciju, vjerovatno će rezultirati sličnom interakcijom sa onom nakon intravenske primjene midazolama umjesto oralne primjene. Isti oprez je potrebno primijeniti kod drugih benzodiazepina koji se metabolišu putem CYP3A, uključujući triazolam i alprazolam. Kod benzodiazepina koji se metabolišu nezavisno od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinički značajne interakcije sa klaritromicinom su malo vjerovatne.

Postoje postmarketinški izvještaji o interakcijama lijekova i efektima na centralni nervni sistem (CNS) (npr. somnolencija i konfuzija) pri istovremenoj upotrebi klaritromicina i triazolama. Predlaže se da se pacijenti prate radi povećanih farmakoloških dejstava na CNS.

Interakcije sa drugim lijekovima

Kolhicin

Kolhicin je supstrat i za CYP3A i za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin i drugi makrolidi inhibiraju CYP3A i Pgp. Kada se klaritromicin i kolhicin primjenjuju zajedno, inhibicija Pgp i/ili CYP3A klaritromicinom može da dovede do povećane izloženosti kolhicinu. Istovremena primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.4).

Digoksin

Smatra se da je digoksin supstrat za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin inhibira Pgp. Kada se klaritromicin i digoksin primjenjuju zajedno, inhibicija Pgp klaritromicinom može da dovede do povećane izloženosti digoksinu. Povećane serumske koncentracije digoksina kod pacijenata koji istovremeno dobijaju klaritromicin i digoksin su takođe zabilježene tokom postmarketinškog praćenja. Kod nekih pacijenata su se ispoljili znaci koji su konzistentni sa toksičnim dejstvima digoksina, uključujući i potencijalno fatalne aritmije. Serumske koncentracije digoksina treba pažljivo pratiti dok pacijenti istovremeno dobijaju digoksin i klaritromicin.

Zidovudin

Istovremena oralna primjena tableta klaritromicina i zidovudina kod odraslih pacijenata sa HIV infekcijom može da dovede do smanjenih koncentracija zidovudina u stanju ravnoteže. Obzirom da klaritromicin utiče na resorpciju istovremeno primjenjenog oralnog zidovudina, ova interakcija se u velikoj mjeri može izbjeći ukoliko se klaritromicin i zidovudin primjenjuju u razmaku od 4 sata. Kako izgleda, ove interakcije se ne javljaju kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV infekcijom koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideoksinozinom. Ova interakcija nije vjerovatna ukoliko se klaritromicin daje putem intravenske infuzije.

Fenitoin i valproat

Bilo je spontanih ili publikovanih izvještaja interakcija inhibitora CYP3A, uključujući klaritromicin, sa lijekovima za koje se smatra da se ne metabolišu putem CYP3A (na primjer fenitoin i valproat). Preporučuje se da se serumske koncentracije tih lijekova određuju kada se primjenjuju istovremeno sa klaritromicinom. Zabilježene su povišene serumske koncentracije.

Hidroksihlorokin i hlorokin:

Klaritromicin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji primaju ove lijekove za koje je poznato da produžavaju QT interval zbog potencijalnog rizika da izazove srčanu aritmiju i ozbiljne neželjene kardiovaskularne događaje.

Kortikosteroidi

Treba biti oprezan pri istovremenoj upotrebi klaritromicina sa sistemskim i inhalacionim kortikosteroidima koji se primarno metabolišu putem CYP3A enzima zbog mogućnosti povećane sistemske izloženosti kortikosteroidima. Ako dođe do istovremene upotrebe, pacijente treba pažljivo pratiti zbog neželjenih efekata sistemskih kortikosteroida.

Interakcije lijekova u oba smjera

Atazanavir

I klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A i postoji dokaz o interakciji lijekova u oba smjera. Istovremena primjena klaritromicina (500 mg dva puta na dan) sa atazanavirom (400 mg jednom na dan) dovela je do dvostrukog povećanja izloženosti klaritromicinu i 70%-tnog smanjenja izloženosti 14-OH-klaritromicinu, uz povećanje PIK atazanavira za 28%. Zbog velike terapijske širine klaritromicina, smanjenje doze nije potrebno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa umjereno

oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 30 do 60 mL/min), dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min, dozu klaritromicina treba smanjiti za 75% uz korišćenje odgovarajuće formulacije klaritromicina. Doze klaritromicina veće od 1000 mg na dan ne smiju se primjenjivati zajedno sa inhibitorima proteaze.

Blokatori kalcijumskih kanala

Savjetuje se oprez prilikom istovremene primjene klaritromicina i blokatora kalcijumskih kanala koji se metabolišu putem CYP3A4 enzima (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem), zbog rizika od nastanka hipotenzije. Plazma koncentracije kako klaritromicina tako i blokatora kalcijumskih kanala mogu biti povišene zbog interakcije. Hipotenzija, bradiaritmija i laktatna acidoza su zabilježene kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji klaritromicinom i verapamilom.

Itrakonazol

Klaritromicin i itrakonazol su supstrati i inhibitori za CYP3A, što dovodi do interakcije lijekova u oba smjera. Klaritromicin može da poveća plazma koncentracije itrakonazola, dok itrakonazol može da poveća plazma koncentracije klaritromicina. Pacijenti koji primjenjuju itrakonazol i klaritromicin moraju da budu pažljivo praćeni zbog pojave znakova i simptoma povećanog ili produženog farmakološkog efekta.

Sakvinavir

Klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori CYP3A, i postoje dokazi o interakciji među lijekovima u oba smjera. Istovremena primjena klaritromicina (500 mg dva puta na dan) i sakvinavira (meke želatinske kapsule, 1200 mg tri puta na dan) kod 12 zdravih dobrovoljaca dovela je do 177% veće bioraspodivnosti (PIK) u stanju ravnoteže i 187% veće vrijednosti maksimalne koncentracije (C_{max}) sakvinavira, nego kad se sakvinavir primjenjuje sam. Vrijednosti PIK i C_{max} klaritromicina bile su oko 40% veće nego kad se klaritromicin primjenjuje sam. Nije potrebno prilagođavanje doze kad se ta dva lijeka primjenjuju istovremeno tokom ograničenog vremenskog perioda u ispitivanim dozama/formulacijama. Opservacije iz studija interakcije lijekova u kojima su korišćene meke želatinske kapsule ne moraju biti reprezentativne za dejstva koja su zabilježena sa tvrdim želatinskim kapsulama sakvinavira. Opservacije iz studija interakcije lijekova sprovedenih sa sakvinavirom kao jedinim lijekom, ne moraju biti reprezentativne za dejstva koja se vidaju kod terapije sakvinavirom/ritonaviro. Kada se sakvinavir daje istovremeno sa ritonaviro, treba razmotriti moguća dejstva ritonavira na klaritromicin (vidjeti odjeljak 4.5).

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Bezbjednost primjene klaritromicina u trudnoći nije utvrđena. Na osnovu različitih podataka koji su dobijeni iz studija na životinjama i na osnovu iskustva kod ljudi, mogućnost različitih neželjenih efekata na embriofetalni razvoj se ne može isključiti. Neke observacione studije u kojima se procijenjivala izloženosti klaritromicinu u toku prvog i drugog trimestra trudnoće pokazale su da postoji povećavan rizik od pobačaja u poređenju sa slučajevima kada antibiotik nije primijenjivan ili je primijenjivan drugi antibiotik tokom istog perioda. Dostupne epidemiološke studije daju neusaglašene rezultate o riziku za pojavu ozbiljnih kongenitalnih malformacija pri primjeni makrolidnih antibiotika uključujući primjenu klaritromicina tokom trudnoće.

Zato, primjena lijeka tokom trudnoće se ne savjetuje, bez pažljivog razmatranja koristi i rizika.

Dojenje

Bezbjednost primjene klaritromicina tokom dojenja novorođenčadi nije utvrđena. Klaritromicin se izlučuje u ljudsko mlijeko u malim količinama. Procijenjeno je da bi dojenče prilikom dojenja primilo oko 1,7% doze klaritromicina koju prima majka.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o efektu klaritromicina na plodnost kod ljudi. U slučaju miševa, u toku studija nije dokazan štetan efekat klaritromicina na plodnost.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Ne postoje informacije o dejstvu klaritromicina na upravljanje vozilima ili mašinama. Mogu da nastanu vrtoglavica, vertigo, konfuzija i dezorijentacija tokom primjene lijeka, što treba uzeti u obzir pre upravljanja vozilom ili mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Pregled bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije koje su vezane za terapiju lijekom klaritromicin za odraslu i pedijatrijsku populaciju su abdominalni bol, dijareja, mučnina, povraćanje i promjena ukusa. Ove neželjene reakcije su obično blagog intenziteta i u skladu su sa bezbjednosnim profilom makrolidnih antibiotika (vidjeti odjeljak 4.8 b).

Nije bilo značajnije razlike u incidenci gastrointestinalnih neželjenih efekata tokom kliničkih studija sa populacijom pacijenata sa ili bez postojeće mikobakterijske infekcije.

b. Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Sljedeća tabela prikazuje neželjene reakcije koje su prijavljene u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja klaritromicina u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem, granula za oralnu suspenziju, praška za rastvor za injekcije, tableta sa produženim oslobađanjem i tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Reakcije za koje se smatralo da potencijalno mogu da budu u vezi sa primjenom klaritromicina su prikazane po klasama sistema organa i učestalosti upotrebom sljedećih kategorija: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nije poznata (neželjene reakcije zabilježene tokom postmarketinškog iskustva; učestalost se ne može procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane od ozbiljnih ka manje ozbiljnim, ukoliko je ozbiljnost mogla da se procijeni.

Organski sistem	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Nepoznata učestalost (ne može se odrediti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcija ³ , vaginalna infekcija	Pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaj na nivou krvi i limfnog sistema			Leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴	Agranulocitoza, trombocitopenija
Imunološki poremećaji ⁵			Anafilaktoidna reakcija ¹ , preosetljivost	Anafilaktička reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane			Anoreksija, smanjenje apetita	
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija	Uznemirenost, nervoza ³	Psihitični poremećaj, stanje konfuzije, depersonalizacija,

				depresija, dezorijentacija, halucinacija, abnormalni snovi, manija
Poremećaji nervnog sistema		Disgeuzija, glavobolja	Gubitak svesti ¹ , diskinezija ¹ , vrtočlavica, somniačija, tremor	Konvulzija, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu			Vertigo, poremećaj sluha, tinitus	Gluvoća
Kardiološki poremećaji			Srčani zastoj ¹ , atrijalna fibrilacija ¹ , produženje QT intervala na EKG-u, ekstrasistole ¹ , palpitacije	Torsades de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
Vaskularni poremećaji		Vazodilatacija ¹		Hemoragija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma ¹ , epistaksa ² , plućna embolija ¹	
Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja ⁹ , povraćanje, dispepsija, mučnina, abdominalni bol	Ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluks bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suva usta, eruktacija, flatulencija	Akutni pankreatitis, promena boje jezika, promena boja zuba
Hepatobilijarni poremećaji		Poremećaj testova funkcije jetre	Holestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti gama glutamiltransferaze ⁴	Insuficijencija jetre, hepatocelularna žutica
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		Osip, hiperhidroza	Bulozni dermatitis ¹ , pruritus, urtikarija, makulopapulani osip ³	Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS), akne, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)
Poremećaji			Spazmi mišića ³ ,	Rabdomioliza ^{2,**} ,

muskulo-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva			muskuloskeletna ukočenost ¹ , mijalgija ²	miopatija
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			Povećanje vrijednosti kreatinina ¹ i uree ¹ u krvi	Insuficijencija bubrega, intersticijalni nefritis
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Flebitis na mjestu primjene injekcije ¹	Bol na mjestu primjene ¹ , zapaljenje na mjestu primjene ¹	Slabost ⁴ , pireksija ³ , astenija, bol u grudima ⁴ , drhtavica ⁴ , zamor ⁴	
Laboratorijska ispitivanja			Poremećaj odnosa albumina i globulina ¹ , povećane vrednosti alkalne fostataze ⁴ , povećane vrednosti laktatne dehidrogenaze ⁴	INR povećan ⁸ , produženo protrombinsko vreme, poremećaj boje urina

* Budući da su ove reakcije spontano prijavljene iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu vezu sa izloženošću lijeku. Ustanovljeno je da je izloženost pacijenata klaritromicinu veća od 1 milijardu pacijent-dana.

** Kod nekih slučajeveva rabdomiolize, klaritromicin je primjenjivan zajedno sa drugim lijekovima čija je primjena povezana sa rabdomiolizom (kao što su statini, fibrati, kolhicin ili alopurinol).

¹ Neželjene reakcije prijavljene samo kod praška za koncentrat za rastvor za infuziju

² Neželjene reakcije prijavljene samo samo kod tableta sa produženim oslobađanjem

³ Neželjene reakcije prijavljene samo samo kod granula za oralnu suspenziju

⁴ Neželjene reakcije prijavljene samo samo kod tableta sa trenutnim oslobađanjem

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Flebitis na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene, bol na mjestu uboda u venu, inflamacija na mjestu primjene su neželjene reakcije specifične za intravensku formulaciju klaritromicina.

U nekim slučajevima rabdomiolize, klaritromicin je bio primjenjen istovremeno sa statinima, fibratima, kolhicinom ili alopurinolom (vidjeti odjeljke 4.3. i 4.4).

Bilo je postmarketinških izvještaja o interakcijama pri istovremenoj upotrebi klaritromicina i triazolama, pri čemu je dolazilo do dejstava na centralni nervni sistem (CNS), kao što su somnolencija i konfuzija. Prilikom terapije klaritromicinom, potrebno je pratiti pacijenta, kako bi se ustanovila eventualna pojava pojačanog farmakološkog uticaja na CNS (vidjeti odjeljak 4.5).

Bilo je rijetkih izvještaja o prisustvu tableta sa produženim oslobađanjem klaritromicina u stolici, od kojih su mnogi bili prisutni kod pacijenata sa anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćanjem vremena prolaska kroz gastrointestinalni trakt. U nekoliko izvještaja, ostaci tableta su primijećeni tokom dijareje. Preporučuje se da pacijenti koji pronađu dijelove tableta u stolici i ne pokazuju znake poboljšanja, budu prebačeni na drugu formulaciju lijeka klaritromicin (na primjer suspenzija) ili na drugi antibiotik.

Posebna populacija: Neželjene reakcije kod imunokompromitovanih pacijenata (vidjeti dio e.)

d. Pedijatrijska populacija

Kliničke studije su bile sprovedene koristeći pedijatrijsku suspenziju klaritromicina kod djece uzrasta od 6 mjeseci do 12 godina. Stoga, djeca mlađa od 12 godina starosti treba da koriste klaritromicin u obliku suspenzije. Očekuje se da učestalost, vrsta i težina neželjenih dejstava kod djece budu isti kao i kod odraslih pacijenata.

e. Ostale specijalne populacije

Imunokompromitovani pacijenti

Kod pacijenata sa AIDS-om i drugih imunokompromitovanih pacijenata koji se liječe većim dozama klaritromicina tokom dužeg vremenskog perioda radi terapije mikobakterijskih infekcija, često je teško napraviti razliku između neželjenih događaja koji bi mogli eventualno da budu u vezi sa primjenom klaritromicina i simptoma bolesti izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili nekom istovremeno prisutnom bolešću.

Kod odraslih pacijenata su najčešće bilježene neželjene reakcije među pacijentima koji su liječeni ukupnim dnevnim dozama klaritromicina od 1000 mg i 2000 mg bile: mučnina, povraćanje, promjena ukusa, bol u abdomenu, dijareja, osip, flatulencija, glavobolja, konstipacija, poremećaj sluha, povećanje koncentracije ALT i AST. Dodatni događaji manje učestalosti obuhvataju dispneju, insomniju i suva usta.

Kod imunokompromitovanih pacijenata, ispitivanje laboratorijskih vrijednosti izvršeno je analizom vrijednosti koje nisu bile u opsegu značajno poremećenih vrijednosti (tj. ekstremno visoke ili niske vrijednosti) za određenu analizu. Na osnovu ovih kriterijuma, oko 2% do 3% onih pacijenata koji su dobijali 1000 mg ili 2000 mg klaritromicina dnevno, imali su ozbiljno povećane koncentracije ALT i AST i izrazito mali broj bijelih krvnih zrnaca i trombocita. Manji broj pacijenata iz ove dvije grupe koje su dobijale ove dvije doze, takođe, je imalo povišenu koncentraciju uree u krvi. Neznatno veće incidence abnormalnih vrijednosti svih parametara zabilježene su kod pacijenata koji su dobijali 4000 mg na dan, osim broja bijelih krvnih zrnaca.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Izveštaji ukazuju na to da se mogu očekivati gastrointestinalne tegobe nakon ingestije velike količine klaritromicina. Kod jednog pacijenta sa bipolarnim poremećajem u anamnezi, ingestija 8 g klaritromicina imala je za posljedicu promjenu mentalnog statusa, paranoidno ponašanje, hipokalijemiju i hipoksemiju.

Neželjena dejstva koja se javljaju prilikom predoziranja potrebno je liječiti brзом eliminacijom neresorbovanog lijeka i suportivnim mjerama. Kao i kod drugih makrolida, ne može se očekivati da hemodijaliza ili peritonealna dijaliza imaju efekta na serumske koncentracije klaritromicina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibiotik, makrolidni

ATC kod: J01FA09

Klaritromicin je polusintetski makrolidni antibiotik koji se dobija supstitucijom hidroksil grupe na poziciji 6 grupom CH₃O u laktonskom prstenu eritromicina. Konkretnije, klaritromicin je 6-O-metil eritromicin A. Svoje antibakterijsko dejstvo ispoljava vezivanjem za 50S podjedinicu ribozoma što ima za posledicu inhibiciju sinteze proteina.

Mikrobiologija: Klaritromicin pokazuje odličnu *in vitro* aktivnost protiv standardnih sojeva bakterija i kliničkih izolata. Ima širok spektar dejstva na veliki broj aerobnih i anaerobnih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Minimalne inhibitorne koncentracije (MICs) klaritromicina su generalno efikasnije za jedno log² razređenje u odnosu na MICs-a eritromicina.

In vitro podaci ukazuju da klaritromicin ispoljava odličnu aktivnost protiv *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*. Ima antibiotsku aktivnost na *Helicobacter pylori*. Aktivnost klaritromicina protiv *H.pylori* je veća u neutralnoj nego u kiseloj pH sredini. *In vitro* i *in-vivo* podaci pokazuju da ovaj antibiotik ispoljava aktivnost na nekoliko klinički značajnih mikobakterijskih vrsta.

In vitro antibakterijski spektar delovanja klaritromicina prikazan je u nastavku. Pogledajte tabelu za granične vrednosti u pogledu minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC).

UOBIČAJENO OSJETLJIVE BAKTERIJE

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Neisseria gonorrhoea

Listeria monocytogenes

Legionella pneumophila

Pasteurella multocida

Mycoplasma pneumoniae

Helicobacter (Campylobacter) pylori

Campylobacter jejuni

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Chlamydia trachomatis

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Bordetella pertussis

Borrelia burgdorferi

Staphylococcus aureus

Clostridium perfringens

NEOSJETLJIVE BAKTERIJE

Enterobakterije

Pseudomonas vrste

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Bacterioides melaninogenicus

Mycobacterium avium

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium intracellulare

Glavni metabolit klaritromicina kod ljudi i primata je mikrobiološki aktivni metabolit 14-OH klaritromicin. Ovaj metabolit je aktivan ili 1 do 2 puta manje aktivan od matičnog jedinjenja za većinu mikroorganizama, osim za *H. Influenzae* protiv kojeg je dvostruko aktivniji. Matično jedinjenje i 14-OH-metabolit ispoljavaju ili aditivno ili sinergističko djelovanje na *H. Influenzae*. Kod zamoraca zaraženih Legionelom, intraperitonealna doza od 1,6mg/kg/dan klaritromicina je efikasnija od 50mg/kg/dan doze eritromicina.

Testovi osjetljivosti: Kvantitativne metode koje zahtevaju merenje dijametara zone inhibicije daju najprecizniju procenu osjetljivosti bakterija na antimikrobne supstance. Jedna od preporučenih metoda koristi disk impregniran sa 15 mcg klaritromicina za testiranje osjetljivosti (Kirby-Bauer difuzioni test); kod rezultata se poredi dijametar zone inhibicije disk testa sa MIC vrednostima za klaritromicin. MIC se određuju bujon ili agar dilucionom metodom. Preporučeni test medium za testiranje osjetljivosti *Haemophilus-a influenzae* prema Nacionalnom Komitetu Kliničkih Laboratorijskih Standarda (NCCLS) je Haemophilus Test Medium (H.T.M.).

Korelacija između dijametara disk zone inhibicije i MIC data je u sledećoj tabeli:

Standardi interpretacije za klaritromicin

Organizmi	Dijametar zone inhibicije (mm)			MIC (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Svi organizmi (izuzev <i>Haemophilus</i> i Staphylococi)	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 1	2-4	≥ 8
Staphylococci	≥ 20	----	≤ 19	≤ 0.5	-	≥ 1
<i>Haemophilus influenzae</i> kada se testira na HTM*	≥ 13	11-12	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32
* HTM = Haemophilus Test Medium	S = Osetljiv (Susceptible) I = Srednje osetljiv (Intermediate)			R = Rezistentan (Resistant)		

Prema ovim procedurama, laboratorijski izveštaj sa naznakom „osetljiv“ označava da će mikroorganizam najverojatnije odgovoriti na terapiju. Izveštaj sa naznakom „rezistentan“ označava da mikroorganizam najverojatnije neće odgovoriti na terapiju. Izveštaj sa naznakom „srednje osetljiv“ označava da odgovor mikroorganizma na terapiju neće biti pouzdan ili će organizam biti osetljiv ako se upotrebe više doze (ovo drugo se odnosi na srednje osetljive mikroorganizme).

Granične vrijednosti

Od strane Evropskog komiteta za testiranje osjetljivosti mikroorganizama (EUCAST) dobijene su sljedeće granične vrijednosti za klaritromicin, koje razdvajaju osjetljive i rezistentne mikroorganizme.

Granične vrijednosti (MIC, mcg/ml)		
Mikroorganizam	Osjetljiv (\leq)	Rezistentan ($>$)
<i>Streptococcus</i> spp.	0,25 mcg/ml	0,5 mcg/ml
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mcg/ml	2 mcg/ml
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mcg/ml	32 mcg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mcg/ml	0,5 mcg/ml

Klaritromicin se koristi za eradikaciju *H. Pylori*, MIC \leq 0,25 mcg/ml koja je ustanovljena kao granična vrijednost osjetljivosti od strane Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nelinearna kinetika oralno primljenog klaritromicina detaljno je proučavana kod većeg broja životinjskih vrsta i kod odraslih ljudi. Ove studije pokazuju da se klaritromicin u potpunosti i brzo apsorbira, sa apsolutnom bioraspoloživošću od približno 50%. Nakon višestrukih doza nije došlo do akumulacije niti do metaboličke dispozicije ni kod jedne vrste.

Rezultati ovih studija na životinjama su pokazali da su koncentracije klaritromicina u svim tkivima, osim centralnog nervnog sistema bile nekoliko puta više od koncentracija lijeka u cirkulaciji. Najviše koncentracije su obično u jetri i plućima gde je odnos tkivo/plazma (T/P) dosezao 10 do 20.

In vitro studije su pokazale da je vezanje klaritromicina za proteine u ljudskoj plazmi iznosilo otprilike 70% pri koncentracijama od 0,45 - 4,5 mcg/ml. Smanjenje vezivanja na 41% pri koncentraciji od 45,0 mcg/ml ukazuje da su mjesta za vezivanje postala zasićena, ali to se dešavalo samo pri koncentracijama koje su daleko premašivale terapijske koncentracije lijeka.

Klaritromicin i njegov 14-OH metabolit se ravnomerno distribuiraju u tjelesnim tkivima i tečnostima. Ograničeni podaci dobijeni na manjem broju pacijenata ukazuju da klaritromicin ne postiže značajne koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti nakon oralne primjene (npr. samo 1 do 2% serumskog nivoa u cerebrospinalnoj tečnosti kod pacijenata sa normalnom barijerom krv-cerebrospinalna tečnost). Koncentracije u tkivima su obično nekoliko puta više od serumskih koncentracija. Primjeri tkivnih i serumskih koncentracija predstavljeni su u narednoj tabeli:

KONCENTRACIJA

(nakon doze od 250 mg na 12h)

Tip tkiva	Tkivo (mcg/g)	Serum (mcg/ml)
Krajnici	1,6	0,8
Pluća	8,8	1,7

Sa dozom od 250 mg dva puta na dan, maksimalna koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže postignuta je za 2 do 3 dana i iznosila je u prosjeku 1 mcg/ml za klaritromicin i 0,6 mcg/ml za 14-OH klaritromicin, dok su poluvremena eliminacije za navedeni lijek i njegov metabolit bila 3-4 sata i 5-6 sati. Pri dozi od 500 mg dva

puta na dan C_{max} u stanju ravnoteže za klaritromicin i njegov hidroksilirani metabolit bila je u prosjeku 2,7-2,9 mcg/ml i 0,88-0,83 mcg/ml. Poluvrijeme eliminacije pri dozi od 500 mg dva puta na dan bilo je 4,5-4,8 sati, a za 14-OH-klaritromicin 6,9- 8,7 sati. U stanju ravnoteže, koncentracije 14-OH-klaritromicina nisu se povećavale proporcionalno sa dozama klaritromicina, i poluvremena eliminacije za klaritromicin i njegov hidroksilirani metabolit produžavala su se sa povećanjem doze. Ova nelinearna farmakokinetika klaritromicina došla je u kombinaciji sa sveukupnim smanjenjem stvaranja 14-hidroksiliranih i N-demetiliranih proizvoda pri višim dozama, što dovodi do zaključka da dolazi do zasićenja u metabolizmu klaritromicina pri višim dozama.

Sprovedena je farmakokinetička studija u kojoj je klaritromicin primjenjivan u dozi 500 mg tri puta na dan u kombinaciji sa omeprazolom u dozi 40 mg četiri puta na dan. Kada je klaritromicin davan u dozi od 500 mg svakih 8 sati, vrijednost C_{max} u stanju ravnoteže bila je oko 31% viša, a C_{min} oko 119% viša nego kada je klaritromicin primjenjivan u dozi 500 mg svakih 12 sati. Vrijednost AUC_{0-24} za klaritromicin bila je 65% viša kada je davan klaritromicin 500 mg svakih 8 sati, nego svakih 12 sati. Ni T_{max} ni poluvrijeme eliminacije nisu pokazali značajne razlike kod režima primjene na 8 ili 12 sati.

Kada je klaritromicin primjenjivan sa omeprazolom, primjećeno je povišenje poluvremena eliminacije i AUC_{0-24} za omeprazol. Za sve ispitanike zajedno srednja vrijednost AUC_{0-24} za omeprazol bila je 89% viša i srednja vrijednost za poluvreme eliminacije za omeprazol bila je 34% viša kada je omeprazol primjenjivan u kombinaciji sa klaritromicinom, nego kada je primjenjivan sam. Pri primjeni klaritromicina sa omeprazolom, vrijednosti u stanju ravnoteže C_{max} , C_{min} i AUC_{0-8} za klaritromicin su se povećale za 10%, 27% i 15%, u odnosu na vrijednosti pri primjeni klaritromicina sa placebom.

Kod odraslih ljudskih ispitanika, urinarna ekskrecija nakon jednokratne oralne doze od 250 mg ili 1200 mg klaritromicina iznosila je 37,9% za nižu dozu i 46% za višu dozu, dok je eliminacija putem stolice za navedene doze iznosila 40,2% i 29,1%.

U stanju ravnoteže, koncentracije klaritromicina u želudačnom mukusu 6 sati nakod primjene doze, bile su približno 25 puta više kod grupe pacijenata koja je primala kombinaciju klaritromicin/omeprazol u odnosu na grupu koja je primala samo klaritromicin. Šest sati nakon primjene doze, vrijednost koncentracije klaritromicina u želudačnom tkivu bila je približno 2 puta viša kada se klaritromicin primjenjivao sa omeprazolom, nego kada se primjenjivao sa placebom.

U studiji koja je upoređivala grupu zdravih ispitanika sa grupom ispitanika koji su imali oštećenje jetre, kojima je davana doza od 250 mg klaritromicina dva puta na dan tokom dva dana i treći dan jednokratna doza od 250 mg, koncentracija u stanju ravnoteže u plazmi i sistemska eliminacija klaritromicina nisu bile značajno različite kod ove dve grupe. Suprotno tome, koncentracija u stanju ravnoteže za 14-OH metabolit bila je značajno niža kod grupe ispitanika sa oštećenjem jetre. Ovo smanjenje metaboličkog klirensa matičnog jedinjenja 14-hidroksilacijom bilo je djelimično uzrokovano renalnom eliminacijom lijeka, što je rezultiralo približno jednakim vrednostima parametara u stanju ravnoteže kod ispitanika sa oštećenjem jetre i zdravih ispitanika. Na osnovu ovih rezultata zaključuje se da nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa umjereno do jako oštećenom funkcijom jetre, ukoliko je funkcija bubrega normalna.

Sprovedena je studija za procjenu farmakokinetičkog profila višestrukih doza klaritromicina od 500 mg kod ispitanika sa normalnom i smanjenom funkcijom bubrega. Plazmatske koncentracije, poluvrijeme eliminacije, C_{max} i C_{min} za klaritromicin i njegov 14-OH metabolit bili su viši i AUC je bila veća kod ispitanika sa oštećenom funkcijom bubrega. Konstanta brzine eliminacije (K_{elim}) i urinarna ekskrecija bili su sniženi. Raspon varijacije ovih parametara bio je u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega: što je oštećenje bubrega veće, razlika je značajnija.

Farmakokinetika kod ispitanika starije životne dobi: Sprovedena je studija za procjenu sigurnosti i farmakokinetičkog profila primjene višestrukih doza klaritromicina od 500 mg oralnim putem kod zdravih starijih muških i ženskih ispitanika u odnosu na one kod zdravih mladih muških ispitanika. U grupi ispitanika starije životne dobi, plazmatske koncentracije su bile više i eliminacija je bila sporija nego u grupi mladih ispitanika, i za klaritromicin i za njegov 14-OH metabolit. Međutim, nije bilo razlike između grupa kada se vršilo poređenje povezanosti eliminacije putem bubrega sa klirensom kreatinina. Na osnovu podataka došlo se do zaključka da sve razlike kod primjene klaritromicina proizilaze zbog razlika u funkciji bubrega a ne zbog razlika u godinama ispitanika *per se*.

Farmakokinetika kod pacijenata sa mikobakterijskim infekcijama: Koncentracije u stanju ravnoteže za

klaritromicin i 14-OH klaritromicin nakon primjene uobičajenih doza kod odraslih pacijenata zaraženim HIV-om bile su slične vrijednostima dobijenim kod zdravih ispitanika. Međutim, kod povišenih doza koje su potrebne za liječenje mikobakterijskih infekcija, koncentracije klaritromicina su bile mnogo više u odnosu na one koje su zabilježene kod uobičajenih doza. Kod odraslih HIV-zaraženih pacijenata koji su primali 2000 mg/dan klaritromicina podjeljeno u dvije doze, vrijednosti C_{max} u stanju ravnoteže varirale su između 5 i 10 mcg/ml. Kod HIV zaraženih pacijenata koji su primali doze od 4000 mg/dan podjeljeno u dvije doze zabilježene su vrijednosti C_{max} od 27 mcg/ml. Poluvrijeme eliminacije za tako visoke doze produženo je u odnosu na ono zabilježeno kod zdravih ispitanika koji su primali uobičajene doze. Povišene plazmatske koncentracije i produženo poluvrijeme eliminacije zabilježeno kod tako visokih doza je u skladu sa poznatom nelinearnošću farmakokinetike klaritromicina.

5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Akutna, subhronična i hronična toksičnost: Sprovedena su ispitivanja na miševima, pacovima, kućicama i/ili majmunima kojima se klaritromicin davao oralnim putem. Dužina trajanja primjene varirala je od jednokratne oralne doze do ponovljene dnevne aplikacije oralnih doza tokom 6 uzastopnih mjeseci.

U akutnim studijama na miševima i pacovima, uginuo je jedan pacov, ali nijedan miš, nakon primjene jednokratne doze od 5g/kg tjelesne težine. Srednja letalna doza, stoga je bila veća od 5g/kg, u odnosu na najveću moguću primjenljivu dozu.

Nisu zabilježene neželjene reakcije klaritromicina nakon primjene na primatima, doza od 100mg/kg/dan tokom 14 uzastopnih dana ili 35mg/kg/dan tokom mjesec dana. Slično tome, nisu zabilježene neželjene reakcije kod pacova nakon doze od 75mg/kg/dan tokom jednog mjeseca, do 35 mg/kg/dan tokom 3 mjeseca ili 8 mg/kg/dan tokom 6 mjeseci. Kućici su bili osjetljiviji na dejstvo klaritromicina. Primjenjivana je doza od 50 mg/kg/dan tokom 14 dana. Nakon primjene doza od 10 mg/kg/dan tokom 1 i 3 mjeseca, i 4 mg/kg/dan tokom 6 mjeseci, nisu zabilježene neželjene reakcije.

Glavni klinički simptomi nakon primjene toksičnih doza u ovim gore opisanim studijama bili su povraćanje, slabost, smanjen unos hrane, dobijanje tjelesne težine, salivacija, dehidracija i hiperaktivnost. Dva od deset majmuna koji su primali dozu od 400mg/kg/dan su uginula osmog dana terapije, dok je kod pojedinih majmuna koji su preživjeli dozu od 400 mg/kg/dan tokom 28 dana, primječen žuti obezbojeni feces u nekoliko izolovanih prilika.

Primarni ciljni organ na kojem su se ispoljili neželjeni efekti nakon primjene toksičnih doza, kod svih vrsta, bio je jetra. Razvoj hepatotoksičnosti kod svih vrsta mogao se detektovati ranim povišenjem serumskih koncentracija alkalne fosfataze, alanin i aspartat aminotransferaze, gama-glutamil transferaze i/ili laktat dehidrogenaze. Prekid terapije uglavnom je vodio vraćanju normalnih vrijednosti specifičnih parametara.

Druga tkiva, koja su ređe pogođena neželjenim dejstvima, zabilježenim u različitim studijama, uključuju: želudac, timus i druga limfatička tkiva i bubrege. Infekcije spojnice i suze, nakon doza bliskih terapijskim, javili su se samo kod pasa. Kod dugotrajnog doziranja od 400 mg/kg/dan, kod nekih pasa i majmuna razvilo se zatamnjeno rožnice i/ili edem.

Plodnost, reprodukcija i teratogenost: Studije sprovedene na pacovima mužjacima i ženka, kojima su primjenjivane doze od 150-160 mg/kg/dan pokazale su da nema neželjenih reakcija na hormonski ciklus, plodnost, porođaj i broj zdravih potomaka. Dvije studije na Wistar (p.o.) i Sprague-Dawley pacovima (p.o. i i.v.), jedna studija na novo-zelandskim bijelim zečevima i jedna studija na cinomolgus majmunima nisu pokazale nikakva teratogena dejstva klaritromicina. Samo se u jednoj dodatnoj studiji na Sprague-Dawley pacovima pri sličnim dozama i u sličnim uslovima pojavio veoma mali, statistički neznačajan broj (približno 6%) slučajeva kardio-vaskularnih anomalija. Ove anomalije su se najvjerovatnije pojavile zbog spontane ekspresije genetskih promjena u jednoj koloniji.

Dvije studije na miševima su takođe pokazale varijabilnu incidencu rascepa nepca (3 - 30%) nakon doza 70 puta većih u odnosu na uobičajene kliničke doze za ljude (500 mg dva puta na dan), ali ne i pri 35 puta višim dozama u odnosu na maksimalne dnevne doze koje se daju ljudima, što ukazuje na moguću toksičnost za majku i fetus ali ne i na teratogenost.

Klaritromicin uzrokuje gubitak embriona kod majmuna nakon primjene doza 10 puta viših u odnosu na uobičajene dnevne doze za ljude (500 mg dva puta na dan), počevši od dvadesetog dana gestacije. Ovo svojstvo se pripisuje toksičnošću za majku pri visokim dozama. Dodatna studija na majmunima pri dozama približno 2,5 do 5 puta višim u odnosu na maksimalne dnevne doze nije pokazala opasnost po fetus.

Test na miševima pri dozama od 1000 mg/kg/dan (približno 70 puta više u odnosu na maksimalne kliničke doze za ljude) nije pokazao znakove mutagenosti. U studiji Segment I na pacovima na kojima je primjenjivana doza do 500 mg/kg/dan (približno 35 puta više u odnosu na maksimalne kliničke doze za ljude) tokom 80 dana, nisu nađeni znakovi uticaja na plodnost mužjaka, kao posljedica ove dugotrajne izloženosti veoma visokim dozama klaritromicina.

Mutagenost: Sprovedene su studije mutagenog potencijala klaritromicina sa neaktiviranim i jetrenim mikrozmima pacova aktiviranim test sistemima (Ames test). Rezultati ovih studija nisu pokazali mutageni potencijal pri koncentracijama od 25 µg/petri posuda ili manjim. Pri koncentracijama od 50µg, lijek je bio toksičan za sve testne sojeve.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Jezgro:

Celuloza, mikrokristalna, silikonizovana
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K 30
Celuloza, mikrokristalna (Avicel PH 101)
Magnezijum-stearat

Film:

Hipromeloza 6cp
Talk
Titan-dioksid C.I. 77891, E 171
Neelilake Quinoline Yellow Lake C.I. 47005:1, E 104
Propilenglikol

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nemojte koristiti lijek ZYMBAKTAR poslije isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/PVdC-Al

Spoljašnje pakovanje: 14 film tableta (2 PVC/PVdC-Al blistera po 7 film tableta) u kartonskoj kutiji i uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm A.D.,
Beogradski put bb,
26300 Vršac, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm A.D.,
Beogradski put bb,
26300 Vršac, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZYMLAKTAR 500 mg film tableta: 04-07.3-2-4818/23 od 26.04.2024.

Revizija teksta:

03.09.2024.godine